



Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 4 mars 1978 au Service de la Propriété Industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Société : TOHMA CHEMICAL CO., LTD,
2-5, 3-chome, Nishishinjuku, Shinjuku-ku Tokyo (Japon),

repr. par le Cabinet Sode à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Agent carcinostatique et immunostimulant
contenant un lysophospholipide et un phospholipide et
procédé de leur utilisation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées au Japon le 5 mars 1979, n° 2-5600/79 et le 24
septembre 1979, n° 117262/79

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 14 septembre 1978

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPÊTEUR

882048

EC 149

276

La Société dite: TOYAMA CHEMICAL Co., LTD

à Tokyo

(Japon)

"Agent carcinostatique et immunostimulant contenant
un lysophosp' olipide et un phospholipide et procédé
pour le préparer"

C.I.: Demandes de brevets japonais n° 24600/79 déposée
le 5 mars 1979 et n° 117202/79 déposée le 14 septembre
1979

9

La présente invention concerne un agent carcinostatique et immunostimulant contenant un lysophospholipide et un phospholipide et un procédé pour le préparer, ainsi que les compositions pharmaceutiques le renfermant en vue de traiter des maladies cancéreuses par administration dudit agent.

Les lysophospholipides présentent des activités carcinostatiques et immunostimulantes particulièrement bonnes. Par contre, ils entraînent également une forte hémolyse. Par suite, lesdits lysophospholipides causent par eux-mêmes un grand problème de sécurité dans leur utilisation comme produits pharmaceutiques. Les lysophospholipides se trouvent également fortement liés aux protéines sériques (surtout l'albumine) à inactiver, si bien que leurs activités carcinostatiques et immunostimulantes se trouvent amoindries. Ainsi, on ne connaissait pas, jusqu'à présent, les agents carcinostatiques et immunostimulants comprenant des lysophospholipides et une substance qui n'altère pas l'activité essentielle des lysophospholipides, tout en étant réduisant l'hémolyse due aux lysophospholipides.

Dans ces circonstances, la demanderesse a poursuivi d'autres études qui lui ont permis de trouver en conséquence qu'une composition contenant à la fois un lysophospholipide et un phospholipide possède d'excellentes propriétés comme agent carcinostatique et immunostimulant, et est utile comme médicament thérapeutique pour le cancer chez l'être humain et les mammifères. La demanderesse a également trouvé qu'un agent carcinostatique et immunostimulant contenant une graisse et une huile ou une émulsion grasse conjointement à ladite composition de lysophospholipide et de phospholipide, ou un agent carcinostatique et immunostimulant contenant un lysophospholipide et une émulsion grasse, ladite émulsion grasse correspondant au phospholipide additionné de la graisse et de l'huile, possède également lesdites propriétés.

Le but essentiel de l'invention est par suite de permettre de disposer d'un agent carcinostatique et immunostimulant comprenant des lysophospholipides, avec lequel

l'hémolyse due aux lysophospholipides se trouve diminuée sans affecter les effets carcinostatiques et immunostimulants de ces derniers, et qui puisse être utilisé avec une grande sécurité sans provoquer de trouble vasculaire quelconque, même lorsqu'on utilise ledit agent de façon continue par administration parentérale.

Selon un autre objectif de l'invention, on propose un procédé pour préparer ledit agent carcinostatique et immunostimulant.

Un autre objectif de l'invention s'applique aux compositions pharmaceutiques notamment destinées au traitement du cancer par l'administration dudit agent.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lecture de la description suivante.

Conformément à l'invention, on propose un agent carcinostatique et immunostimulant comprenant un lysophospholipide et un phospholipide et, éventuellement, une émulsion grasse ou une graisse et une huile.

Dans l'agent carcinostatique et immunostimulant comprenant un lysophospholipide de l'invention, il est préférable que le lysophospholipide soit dispersé sous la forme de micelles ou de vésicules de lipide, et on préfère tout particulièrement que les particules dispersées aient une dimension au maximum égal à $1,0 \mu$, et de façon encore davantage préférée au maximum égal $0,5 \mu$. Dans la mesure où le lysophospholipide est dispersé sous la forme de micelles ou de vésicules de lipide, l'addition des protéines sériques (albumine) à ladite dispersion n'altère en aucune façon les activités carcinostatiques et immunostimulantes des lysophospholipides.

Le phospholipide utilisé selon l'invention peut être l'un de ceux qui sont dérivés de produits naturels, tels que le jaune d'oeuf, le soja, la graine de coton, la graine de colza, le maïs, l'arachide et autres, ou peut être un phospholipide purement de synthèse. Dans le cas d'un phospholipide présentant un reste acide gras insaturé, il peut être également converti en un type possédant un reste acide gras saturé par une opération convenable telle qu'une

9

5

10



25

30

35

00000

Les phospholipides et lysophospholipides utilisés conformément à l'invention existent couramment sous les formes D, L ou DL, et l'on peut utiliser l'une quelconque de ces formes, bien que la forme L soit particulièrement préférée.

Le rapport de mélange entre le phospholipide et le lysophospholipide dans l'agent carcinostatique et immunostimulant conforme à l'invention, peut être de préférence dans l'intervalle de 1,0-500 à 1, de préférence 5-20 à 1 en poids.

L'agent carcinostatique et immunostimulant de la composition mentionnée ci-dessus peut, en outre, contenir une graisse et une huile. On peut utiliser tous types connus de graisses et d'huiles dans le cadre de l'invention, pourvu qu'il s'agisse de types pharmaceutiquement acceptables, mais il est souhaitable d'utiliser une huile comestible telle que l'huile de graine de coton, l'huile de soja, l'huile de maïs, l'huile de noix de coco, l'huile de graine de colza, l'huile de sésame ou l'huile d'arachide. Dans ce cas, le rapport de mélange entre le lysophospholipide, le phospholipide et la graisse et l'huile est de préférence tel que pour une partie en poids du lysophospholipide, les quantités du phospholipide et de la graisse et huile soient de 1,0 à 500 parties en poids et au maximum de 200 parties en poids, respectivement, et de façon davantage préférée telles qu'elles soient de 5 à 20 parties en poids et au maximum 20 parties en poids, respectivement.

Les émulsions grasses utilisables dans l'agent carcinostatique et immunostimulant de l'invention comprennent celles qui sont composées de 0,1 à 50 parties en poids d'un émulsifiant, tel que ledit phospholipide et 5,0 à 200 parties en poids d'eau pour 10 parties d'une graisse et huile. Comme exemples préférés desdites émulsions grasses, on peut mentionner les émulsions mises sur le marché sous les marques Intrafat ou Intralipid, constituées de 10 parties en poids d'huile de soja, 1,2 partie en poids de phospholipide de jaune d'oeuf, 86,3 parties en poids d'eau et 2,5 parties en poids de glycérine concentrée, qui est un agent isotonique, ainsi que les émulsions mises sur le marché sous les marques

Fatgen, Lipofundin-S (produite par Braun Melsungen, République Fédérale Allemande), Lipihysan (produite par Egic, France) et analogues. Dans ce cas, le rapport de mélange entre le lysophospholipide et l'émulsion grasse peut être tel que le lysophospholipide soit contenu en une quantité de 0,1 à 50 mg pour 1 ml de l'émulsion grasse, et il est préférable que la composition contienne le lisophospholipide en une quantité de 1 à 10 mg par 1 ml de l'émulsion grasse qui contient 5-30 % en poids de lipide.

Lorsque l'agent carcinostatique et immunostimulant de l'invention comprend le lysophospholipide, le phospholipide et l'émulsion grasse mentionnée ci-dessus, la quantité de l'émulsion grasse peut être telle qu'elle n'excède pas 5.000 ml par 1 mg du lysophospholipide du mélange de lysophospholipide et de phospholipide.

L'agent carcinostatique et immunostimulant de l'invention peut également contenir, en plus desdits constituants, d'autres additifs qui sont couramment utilisés dans les préparations médicinales telles que des agents isotoniques, par exemple, la glycérine, le sorbitol, le xylitol, le chlorure de sodium, le dextrose ou analogues ; des antioxydants tels que la vitamine A, la vitamine E ou analogues ; le cholestérol ; la stéarylamine ; le phosphate dicétylique ; le dextrane ; la méthionine ; le glutathione ; ou analogues selon l'application prévue. Il peut également contenir une solution isotonique, telle que de l'eau, une solution de dextrose à 5 %, une solution physiologique saline ou analogues. On peut recourir à l'utilisation et aux mélanges des constituants de toute façon courante.

On décrit ci-après les effets pharmacologiques de l'agent carcinostatique et immunostimulant de l'invention.
(A) Hémolyse :

On détermine l'hémolyse de la manière suivante : on mélange une suspension d'érythrocytes de lapin et le composé soumis à l'essai et on agite le mélange à 37°C pendant une heure avant de mesurer la densité optique (désignée ci-après par l'expression D.O.) à 540 mμ du surnageant de la solution centrifugée. La densité optique au moment de l'hémolysation parfaite avec de l'eau distillée est donnée comme référence

de 100 %, et la densité du composé soumis à l'essai pour une hémolysation à 50 % est représentée comme un indice destiné à indiquer le degré d'hémolyse. Lorsque la D.O. n'était pas mesurable, on a évalué l'hémolyse à l'oeil nu pour l'exprimer par les signes (+) et (-). Les résultats sont représentés dans les Tableaux I et II.

5

9

TABLEAU I

Composé d'essai N°	Séries de dilutions de L-lysolécithine (µg/ml)												
	4000	2000	1000	500	250	125	62,5	31,3	15,7	7,8	3,9	2,0	1,0
L-lysolécithine	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	-	-
1 ^{#1}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2 ^{#2}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 ^{#3}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4 ^{#4}	++	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

9

35
30
25
20
15
10
5

Notes :

D.O. à 550 mμ : +++ = 100-80 %, ++ = 80-60 %, + = 60-30 %, ± = 30-10 %, - = < 10 %

*1 : La solution obtenue dans l'Exemple de Préparation 8 décrit ci-après, a été utilisée comme solution de base.

*2 : La solution obtenue dans l'Exemple de Préparation 6 décrit ci-après, a été utilisée comme solution de base.

*3 : La solution obtenue dans l'Exemple de Préparation 2 décrit ci-après, a été utilisée comme solution de base.

*4 : L'émulsion grasse (comprenant 2,5 parties en poids de glycérine concentrée, 1,2 partie en poids de phospholipide de jaune d'oeuf et 86,3 parties en poids d'eau pour 10 parties en poids d'huile de scja) est contenue en une concentration de 0,25 ml dans la solution finale.

00000

TABLEAU II

Relation entre l'hémolyse et les concentrations d'émulsion grasse et de L-lysolécithine

Concentration de l'émulsion grasse* (%)	Concentrations de la L-lysolécithine (mg/ml)									
	20	10	5	2,5	1,25	0,62	0,31	0,16	0,08	0,04
90	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-
75	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-
50	+	+	+	±	±	-	-	-	-	-
25	+	+	+	+	+	±	±	-	-	-
12,5	+	+	+	+	+	+	±	±	-	-
6,2	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-
3,1	+	+	+	+	+	+	+	+	±	-
0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Notes : + : hémolysée, ± : partiellement hémolysée, - = non hémolysée

* L'émulsion grasse comprend 2,5 parties en poids de glycérine concentrée, 1,2 partie en poids de phospholipide de jaune d'oeuf et 86,3 parties en poids d'eau pour 10 parties en poids d'huile de soja.

(B) Concentration inhibitrice minimale de cellules cancé-
reuses (CIM)

On détermine l'effet antitumoral de chaque composé soumis à l'essai dans les conditions suivantes en utilisant des cellules tumorales ascitiques de la souche Hela S-3 et de Ehrlich, chacune en une population de 2×10^4 cellules par ml.

- (1) Milieu de culture : MEM de Eagle + sérum embryonnaire bovin à 20 %
- (2) Durée de la culture : 96 heures
- (3) Dosage sur microplaque : diluer progressivement en 12 stades depuis 5.000 µg/ml
- (4) Méthode d'évaluation : La concentration du composé d'essai pour laquelle la croissance des cellules a été inhibée à plus de 50 % dans la coloration de Giemsa, est représentée comme la CIM.

Les résultats sont représentés dans le Tableau III.

TABLEAU III

Composé d'essai N°	C + M (µg/ml)	
	Type de cellules cancéreuses	
	Hela	Ehrlich
1	156	156
5*	156	313
6**	78	313
L-lysolécithine	156	156

Notes :

* : Une dilution de la solution obtenue dans l'Exemple de préparation 5 décrit ci-après.

** : Une dilution de la solution obtenue dans l'Exemple de préparation 1 décrit ci-après.

7

(C) Effet de pré-administration vis-à-vis de L-1210
(allogreffe de L-1210)

On administre de façon répétée chaque composé d'essai (à une dose de 40 mg/kg, calculée en termes de L-lysolécithine) par voie intrapéritonéale à des souris de souche ddN (mâles, âgées de 6 semaines) pendant une durée de 7 jours, et après une période d'absence d'administration pendant une semaine, on inocule 1×10^6 cellules leucémiques L-1210 par voie intrapéritonéale et on détermine le nombre moyen de jours de survie de l'animal d'essai. Les résultats sont représentés dans les Tableaux IV et V.

TABLEAU IV

Composé d'essai N°	n (animaux)	Nombre moyen de jours de survie
Témoins	6	9,0
L-lysolécithine	6	> 21,0
1	6	> 21,0

(Chaque composé d'essai est administré de façon correspondante à la quantité de L-lysolécithine qui est de 40 mg/kg).

TABLEAU V

Composé d'essai N°	Nombre de jours de survie (moyenne \pm E.T.)	Nombre de survivants pendant 21 jours	Nombre de souris d'essai
Témoins	12,0 \pm 3,4	0 / 6	
L-lysolécithine*	21,0	6 / 6	
7**	18,5 \pm 2,5	5 / 6	

Notes :

* : administrée à une dose de 40 mg/kg.

** : 40 mg/kg de L-lysolécithine + 20 ml/kg d'émulsion grasse.

Composition de l'émulsion grasse :

Huile de soja	10
Glycérine	2,5
Phospholipide de jaune d'oeuf :	1,2
Eau	86,3

(D) Effet inhibiteur sur les métastases dans le cancer du poumon de Lewis

On administre 1×10^6 cellules cancéreuses du poumon selon Lewis, par voie intraveineuse, à des souris de souche BDF₁ (femelles, âgées de 12 semaines), et après 24 heures, on leur administre par voie péritonéale de la L-lysolécithine (40 mg/kg) tandis que l'on procède à une administration intraveineuse d'un mélange d'une émulsion grasse (20 ml/kg) et de L-lysolécithine (40 mg/kg), chaque administration étant effectuée de façon répétée pendant une période de 10 jours, et au 11^{ème} jour, on ouvre au scalpel le poitrail de chaque souris d'essai et on mesure le poids sec du poumon (mg moyenne \pm Ecart-Type). On évalue l'effet inhibiteur par le rapport entre le groupe d'essai et le groupe témoin (E/T). Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau VI.

TABLEAU VI

Composé d'essai N°	n (animaux)	Poids de poumon sec (mg moyenne \pm E.T.)	Augmentation de poids (mg, moyenne \pm E.T.)	E/T (%)
Groupe non traité	6	29,6 \pm 0,4	-	-
Témoins	8	44,9 \pm 5,6	16,3 \pm 5,6	100
L-lyso-lécithine	6	34,3 \pm 1,6	4,7 \pm 1,6	29,0
7	6	34,4 \pm 1,7	5,0 \pm 1,7	30,7

(E) Effet thérapeutique vis-à-vis de tumeurs ascitiques de Ehrlich

On inocule des cellules tumorales ascitiques d'Ehrlich par voie intrapéritonéale à des souris de souche ddN (femelle, âgées de 6 semaines) et 24 heures après ladite inoculation, on administre de façon répétée par voie intrapéritonéale (i.p.) chaque composé d'essai pendant une période de 7 jours ou par voie intraveineuse (i.v.) pendant une période de 13 jours, et on examine les effets de prolongation de la vie et de thérapeutique anti-tumorale. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau VII.

TABLEAU VII

Composé d'essai N°	Dose (ml/jour)	Voie d'adminis- tration	Nombre de cellules cancéreuses inocu- lées (cellules/ml)	n (animaux)	Nombre de jours de survie (moyenne ± Ecart-type)	E/T (%)
Témoïn	-	-	1×10^5	6	$20,6 \pm 0,7$	-
1	0,4	1.p.	1×10^5	6	> 45	> 217
1	0,8	"	1×10^5	6	> 45	> 217
2	0,2	1.v.	1×10^5	6	$30,7 \pm 2,6$	175

(F) Effet contre les cellules leucémiques P-388

On mélange 0,5 ml d'une dispersion du Composé d'Essai N° 1 et 5×10^6 de cellules leucémiques P-388 et on secoue le mélange à 37° pendant une heure, après quoi on confirme (par coloration au Bleu Trypan) l'absence de destruction des cellules leucémiques P-388. On inocule ensuite 0,2 ml de la solution secouée, par voie intrapéritonéale, à des souris de souche BDF₁ (femelles, âgées de 12 semaines) et on examine l'effet prolongateur de vie du composé. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau VIII.

TABLEAU VIII

Composé d'essai N°	Jours de survie (moyenne ± Ecart type)	Nombre de survivants pendant 40 jours	Nombre de souris d'essai	E/T (%)
Témoin	12,4 ± 0,2	0 / 8		-
2 (0,5 ml)	> 40	8 / 8		> 322

(G) Toxicité aiguë

Les résultats de mesure de la toxicité aiguë sur certains composés typiques préparés selon l'invention sont représentés dans le Tableau IX.

TABLEAU IX

Composé d'essai N°	DL ₅₀ (mg/kg)
L-lysolécithine	122
8*	188***
9**	> 600***

(Animal d'essai : souris, femelles ; injection intraveineuse)

Notes :

- * : Composé préparé selon l'Exemple de Préparation 9
- ** : Composé préparé selon l'Exemple de Préparation 5
- *** : Quantité de L-lysolécithine dans la composition.

En observant d'après les Tableaux I à IX que l'agent carcinostatique et immunostimulant selon l'invention exerce un effet nettement réduit d'hémolyse, tandis qu'il conserve l'effet carcinostatique et immunostimulant particulier des lysophospholipides et qu'il est également d'une haute sécurité d'emploi.

On décrit ci-après le procédé de préparation de l'agent carcinostatique et immunostimulant selon l'invention.

Bien que l'on puisse préparer les compositions de l'invention selon une voie classique, il est préférable d'employer un procédé qui est habituellement utilisé pour obtenir une composition constituée de fines particules.

Généralement, on utilise une ultracentrifugation, une dialyse, une chromatographie sur colonne de gel ou autres méthodes analogues, pour obtenir un mélange composé de particules de petites dimensions, mais ces techniques sont très compliquées dans leur mise en oeuvre effective et indésirables comme moyens de production de masse d'un produit commercial.

Par suite, la demanderesse a poursuivi d'autres travaux de recherche pour trouver un procédé industriellement avantageux et a trouvé, en conséquence, que le procédé de filtration sur membrane, dans lequel la dispersion obtenue en mélangeant les substances composantes respectives est filtrée par un filtre à membrane, présente lesdites caractéristiques qui permettent d'obtenir seulement des particules de petites dimensions, est très simple dans sa mise en oeuvre et autorise également un traitement aseptique simultané, et que la composition obtenue selon ledit procédé satisfait l'objectif de l'invention.

On décrira maintenant avec plus de détails ledit procédé.

On peut obtenir un agent carcinostatique et immunostimulant comprenant un lysophospholipide et un phospholipide, en dissolvant tout d'abord le lysophospholipide et le phospholipide uniformément dans un hydrocarbure halogéné, tel que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou analogues, ou un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, et autres, ou un mélange des solvants précités, sous une atmosphère d'azote,

puis en chassant le solvant par distillation et en ajoutant
au résidu de l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu
de l'eau, une solution isotonique, telle qu'une solution de
dextrose à 5 % ou une solution saline physiologique), en
5 faisant suivre d'un mélangeage suffisant, ou différemment en
dissolvant tout d'abord le phospholipide uniformément dans
le dissolvant organique, puis en chassant le solvant par
distillation et en ajoutant au résidu une solution préparée
en dissolvant un lysophospholipide uniformément dans de
10 l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau une
solution isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 %
ou une solution saline physiologique), en faisant suivre d'un
mélangeage suffisant, ou différemment en ajoutant le lyso-
phospholipide et le phospholipide directement à de l'eau
15 (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau une solution
isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 % ou une
solution saline physiologique), en homogénéisant le mélange,
puis en mélangeant un petit moment ce dernier. On soumet
ensuite la dispersion ainsi obtenue à un traitement de dis-
20 persion mécanique tel qu'un traitement supersonique ou une
éjection sous pression pour diminuer la taille des particules
et ensuite on la filtre à travers un filtre à membrane, en
obtenant ainsi une dispersion favorable. On peut immédiate-
ment mettre la dispersion en utilisation ou, si nécessaire, on
25 peut la lyophiliser sous vide de façon courante, en obtenant
un produit solide.

Pour la mise en oeuvre de l'opération mentionnée ci-
dessus, il y a lieu de se conformer aux instructions suivan-
tes. La quantité du solvant organique utilisé, qui n'est
30 soumis à aucune limitation spécifique, peut être supérieure
à la quantité capable de dissoudre parfaitement le soluté.
On chasse par distillation le solvant utilisé à une tempéra-
ture aussi basse que possible, de préférence égale au maximum
à 40°C. Puis, on ajoute à la solution de l'eau ou une solu-
35 tion isotonique, qui peut contenir un lysophospholipide, et
on la mélange à la température ambiante pendant une durée de
30 minutes à 3 heures. Dans ce cas, afin d'augmenter l'effi-
cacité de mélangeage, il est recommandé d'ajouter une quan-
tité convenable de perles de verre et de faire tourner le

9

réipient sur lui-même, ou d'ajouter directement le lyso-phospholipide et le phospholipide à de l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau une solution isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 % ou une solution saline physiologique), puis de continuer à mélanger le mélange ainsi obtenu à l'aide d'un mélangeur à haute vitesse et d'un traitement de dispersion mécanique tel que mentionné ci-dessus.

On soumet ensuite le mélange en solution (après avoir éliminé les perles de verre lorsqu'elles sont utilisées) à un traitement de dispersion mécanique, par exemple un traitement supersonique dans les conditions de 9-200 KHz et 50-1.500 W pendant une durée de 10 minutes à 10 heures, et ensuite on la filtre à la pression atmosphérique, sous pression (3 kg/cm² ou moins) ou sous pression réduite en utilisant un filtre à membrane (par exemple, en acétate de cellulose ou en polymère de tétrafluoroéthylène, entre autres) ayant une ouverture de maille égale au maximum à 1 μ , de préférence au maximum à 0,5 μ . Lorsqu'on soumet le filtrat à une lyophilisation, celle-ci est de préférence effectuée sous vide en maintenant la température en-dessous de 30°C dans le stade final.

Lorsqu'on désire obtenir une composition qui contient une graisse et huile en plus desdits composants, on ajoute la graisse et l'huile à la dispersion obtenue par la méthode mentionnée ci-dessus ou à une dispersion obtenue en dissolvant un lysophospholipide et un phospholipide uniformément dans un hydrocarbure halogéné, tel que du chloroforme ou du chlorure de méthylène ou un alcool, tel que du méthanol ou de l'éthanol, ou un mélange des solvants précités, sous une atmosphère d'azote, on élimine le solvant par distillation, on ajoute au résidu ainsi obtenu de l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau une solution isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 % ou une solution saline physiologique), puis on procède à un mélangeage intime du résidu ainsi traité. On mélange intimement le mélange résultant, puis on le soumet à un traitement supersonique et à une filtration à travers un filtre à membrane de la façon décrite ci-dessus en obtenant une dispersion.

Différemment, on dissout uniformément le lysophospholipide, le phospholipide et la graisse et huile désirées dans un solvant organique, tels que ceux mentionnés ci-dessus, on élimine le solvant par distillation et, au résidu, on ajoute
 5 de l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau, une solution isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 % ou une solution saline physiologique), et après l'avoir mélangée suffisamment, on soumet ce mélange à un traitement de dispersion mécanique et à une filtration à
 10 travers un filtre à membrane de la manière décrite ci-dessus en obtenant une dispersion désirée.

Pour obtenir une composition contenant un lysophospholipide, un phospholipide et une émulsion grasse, on ajoute l'émulsion grasse à une dispersion contenant le
 15 lysophospholipide et le phospholipide, la dispersion étant obtenue de la façon décrite ci-dessus, et on secoue plusieurs fois le mélange résultant. Dans ce cas, comme les particules dispersées ont des dimensions très petites, on peut effectuer ledit traitement de dispersion et la filtration
 20 à travers un filtre à membrane, selon les besoins.

Pour obtenir un agent carcinostatique et immuno-stimulant contenant un lysophospholipide et une émulsion grasse, on dissout le lysophospholipide dans de l'eau (si nécessaire, on peut utiliser au lieu de l'eau une solution
 25 isotonique, telle qu'une solution de dextrose à 5 % ou une solution saline physiologique), et on ajoute, à cette solution, l'émulsion grasse, après quoi on secoue le mélange résultant plusieurs fois. Dans ce cas, comme les particules ont une dimension généralement petite, on peut effectuer
 30 ledit traitement dispersant et ladite filtration à travers un filtre à membrane, à mesure des besoins. Les conditions desdites opérations sont les mêmes que celles qui sont utilisées dans les méthodes de production décrites ci-dessus.

On peut formuler l'agent carcinostatique et immuno-stimulant selon l'invention de façon à le mettre sous toute
 35 forme de médicament courante, en utilisant un additif ou des additifs connus courants, tels que ceux mentionnés ci-dessus, suivant l'application prévue ou la forme de la préparation médicinale.

9

On doit également préciser que l'agent carcinostatique et immunostimulant de l'invention peut être appliqué dans le traitement de divers types de cancer, par exemple le cancer des organes internes tels que poumons, foie, pancréas, organes digestifs, entre autres, de même que d'autres maladies, telles que la leucémie et le sarcome, par exemple, l'ostéosarcome. On peut faire varier la méthode d'administration, le nombre des répétitions d'administration et le dosage suivant l'état des malades, mais généralement, on administre le médicament contenant 0,1 - 200 mg/kg d'un lysophospholipide, par voie orale ou parentérale, une à quatre fois par jour, à un adulte. Quant à la méthode d'administration, on préfère utiliser l'injection intraveineuse ou intramusculaire, en particulier le goutte à goutte intraveineux.

On décrit l'invention avec plus de détails ci-après, en référence à certains exemples typiques de préparations thérapeutiques, étant entendu que l'on peut mettre en oeuvre l'invention selon de nombreuses variantes et modifications sans toutefois s'écarter de son cadre et son esprit.

Exemple de Préparation 1

On dissout 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf, 1,0 g de L-lysolécithine et 1,0 g de vitamine E, dans 40 ml de chloroforme, et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite à une température au maximum égale à 40°C, après quoi on poursuit le séchage du résidu sous vide à la température ambiante pendant 2 heures. On ajoute au produit résultant 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection, et on met en rotation le récipient pendant une durée d'une heure et demie, en obtenant une dispersion.

On élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (28 KHz ; 150 W) pendant une durée de 2 heures et demie, puis on le filtre sous pression en utilisant un filtre à membrane à ouverture de maille de 0,3 µ. On soumet encore le filtrat résultant à un traitement de stérilisation et on le répartit en ampoules de 25 ml pour injection intraveineuse, on scelle les ampoules en obtenant des solutés pour injections

000000

(turbidité 6 %, mesurée en utilisant un turbidimètre fonctionnant selon la méthode à sphère, du type SEP-PL, dans lequel on place l'échantillon d'essai dans une cuvette à trajet de 10 mm de longueur et on utilise une ampoule de 12 V et 15 W.

Exemple de Préparation 2

On mélange 50 ml de la dispersion pour injection intraveineuse obtenue dans l'Exemple de Préparation 1 et 50 ml d'une émulsion grasse, préparée séparément (200 ml d'une émulsion aqueuse contenant 20 g d'huile de soja, 5,0 g de glycérine concentrée et 2,4 g de phospholipide de jaune d'oeuf) et on soumet le mélange à un traitement supersonique et à une filtration à travers un filtre à membrane, de la même façon que dans l'Exemple de Préparation 1, en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 3

On ajoute 20 ml de la dispersion pour injection intraveineuse obtenue dans l'Exemple de Préparation 1, à 200 ml d'une émulsion grasse disponible sur le marché sous le nom de Intrafat et on secoue le mélange deux ou trois fois en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 4

On lyophilise sous vide 10 ml de la dispersion pour injection intraveineuse obtenue dans l'Exemple de Préparation 1, en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux dont on peut régler la concentration nécessaire au moment de l'utilisation.

Exemple de Préparation 5

On dissout 1 g de L-lysolécithine, 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf et 1 g d'huile de sésame, dans 40 ml de chloroforme et on chasse le chloroforme par distillation sous pression réduite à une température égale au maximum à 40°C, après quoi on poursuit le séchage du résidu sous vide à la température ambiante pendant 2 heures. On mélange le produit résultant avec 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection, et on entraîne en rotation le récipient pendant une durée de

une heure et demie, en obtenant une dispersion. On élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (28 KHz ; 150 W) pendant 2 heures et demie, puis on le filtre sous pression réduite en utilisant un filtre à membrane ayant une ouverture de maille de 0,3 μ , et on soumet encore le filtrat résultant à un traitement de stérilisation avant de le répartir en ampoules de 2 ml pour injection intraveineuse, et on scelle les ampoules en obtenant des compositions pour injections (turbidité 20 %).

10 Exemple de Préparation 6

On dissout 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf et 1,6 g de L-lysolécithine dans 40 ml de chloroforme, et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite à une température égale au maximum à 40°C, après quoi on sèche le résidu sous vide à la température ambiante pendant deux heures. A ce produit, on ajoute ensuite 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection, et on entraîne en rotation le récipient pendant 1 heure et demie en obtenant une dispersion. On élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (28 KHz ; 150 W) pendant une durée de deux heures et demie, puis on le filtre à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille de 0,3 μ , et on soumet encore le filtrat obtenu à un traitement de stérilisation avant de le répartir en ampoules de 2 ml pour injection intraveineuse, et on scelle les ampoules en obtenant des compositions pour injections.

Exemple de Préparation 7

On ajoute 20 ml de la dispersion pour injection intraveineuse, préparée dans l'Exemple de Préparation 1, à 200 ml d'une émulsion grasse mise sur le marché sous le nom de Intrafat, et on secoue le mélange 2 à 3 fois en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 8

35 On dissout 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf et 1 g de L-lysolécithine dans 40 ml de chloroforme, et on chasse le chloroforme par distillation sous pression réduite à une température égale au maximum à 40°C, après quoi on sèche le résidu sous vide à la température ambiante pendant une durée

000000

de 2 heures. Au produit résultant, on ajoute 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection, et on entraîne le récipient en rotation pendant une durée de une heure et demie, en obtenant une dispersion. Ensuite, on élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (28 KHz ; 150 W) pendant une durée de deux heures et demie, et ensuite, on le filtre à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille de 0,3 μ , puis on soumet encore le filtrat résultant à un traitement de stérilisation avant de le répartir en ampoules de 2 ml pour injection intraveineuse, et on scelle les ampoules en obtenant des compositions pour injections.

Exemple de Préparation 9

On dissout 1,0 g de L-lysolécithine stérilisée dans 100 ml d'une solution saline physiologique pour injection, et on soumet la solution à une filtration aseptique et on la scelle en ampoules de 2 ml pour injection en obtenant des compositions pour injections.

On ajoute ladite solution des ampoules pour injection, en une quantité s'élevant jusqu'au contenu de 10 ampoules, suivant l'application prévue, à une émulsion grasse préparée séparément (200 ml d'une solution aqueuse contenant 20 g d'huile de soja, 5,0 g de glycérine concentrée et 2,1 g de phospholipide de jaune d'oeuf) et on secoue la solution en mélange 2 à 3 fois en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 10

On ajoute une solution pour goutte à goutte, en ampoule (déjà soumise à une filtration aseptique) constituée de 200 mg de L-lysolécithine dissous dans 20 ml d'une solution saline physiologique, à 500 ml d'une émulsion grasse disponible sur le marché sous le nom d'Intrafat, et on secoue le mélange en solution 2 à 3 fois en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 11

On dissout 15 g de lécithine de soja, 1,0 g de L-lysolécithine et 1,0 g de vitamine E dans 40 ml de chloroforme, et on chasse le chloroforme par distillation sous

9

pression réduite à une température maximale égale à 40°C, après quoi, on poursuit le séchage du résidu sous vide à température ambiante pendant une durée de 2 heures. Au produit résultant, on ajoute 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection et on entraîne en rotation le récipient pendant une durée de une heure et demie en obtenant une dispersion. On élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (19 KHz ; 1.200 W) pendant une durée de 2 heures et demi et on le filtre sous pression à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille de 0,5 μ , puis on soumet encore le filtrat obtenu à un traitement de stérilisation, on le répartit en ampoules de 25 ml pour injection intraveineuse, et on scelle les ampoules en obtenant des compositions pour injections.

Exemple de Préparation 12

On dissout 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf et 1,0 g de 1-octadécyl-2-méthyl-3-phosphorylcholine dans 40 ml de chloroforme, et on chasse le chloroforme par distillation sous pression réduite à une température maximale égale à 40°C, après quoi on poursuit le séchage du résidu sous vide à la température ambiante pendant 2 heures. Après y avoir ajouté 100 g de perles de verre et 100 ml d'une solution saline physiologique, on entraîne le récipient en rotation pendant une durée de 2 heures en obtenant une dispersion. Ensuite, on élimine les perles de verre par filtration et on soumet le filtrat à un traitement supersonique (28 KHz ; 150 W) pendant une durée de 2 heures et demie, et on le filtre sous pression à travers à membrane ayant une ouverture de maille de 1 μ , on soumet encore le filtrat résultant à un traitement de stérilisation, et on le répartit en ampoules de 25 ml pour injection intraveineuse, après quoi on scelle les ampoules en obtenant des compositions pour injections.

Exemple de Préparation 13

On mélange 50 ml de la dispersion pour injection intraveineuse, préparée dans l'Exemple de Préparation 1, et 50 ml d'une émulsion grasse préparée séparément (200 ml d'une émulsion aqueuse contenant 20 g d'huile de sésame,

9

5,0 g de glycérine concentrée et 2,4 g de phospholipide de jaune d'oeuf), puis on soumet le mélange à un traitement supersonique dans les mêmes conditions que dans l'Exemple de Préparation 1, puis on le filtre à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille de 0,2 μ en obtenant une composition pour injection en goutte à goutte intraveineux.

Exemple de Préparation 14

On ajoute 9,6 g de lécithine de jaune d'oeuf et 1,0 g de L-lysolécithine à 90 ml d'une solution de dextrose à 5 % pour injection, et on homogénéise le mélange à l'aide d'un mélangeur à haute vitesse pendant une durée de 30 minutes. On soumet la dispersion résultante à un traitement supersonique (19 KHz, 1200 W) pendant une durée de une heure, puis on le filtre sous pression (0,5 - 1 kg/cm²) en utilisant un filtre à membrane en acétate de cellulose ayant une ouverture de maille de 0,2 μ . On soumet encore le filtrat résultant à un traitement de stérilisation et on le répartit en ampoules de 25 ml pour injection intraveineuse.

REVENDEICATIONS

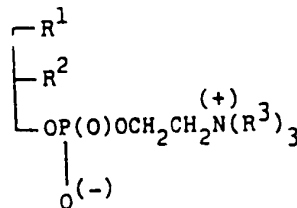
1. Composition notamment utile comme agent carcino-
statique et immunostimulant, caractérisée par le fait qu'elle
comprend un lysophospholipide et un phospholipide.

5 2. Composition selon la Revendication 1, caractéri-
sée par le fait que le lysophospholipide et le phospholipide
sont sous la forme de vésicules de lipide.

3. Composition selon la Revendication 2, caractéri-
sée par le fait que les vésicules de lipide ont une granulo-
10 métrie égale au maximum à 1,0 μ .

4. Composition selon l'une quelconque des Revendi-
cations 1 à 3, caractérisée par le fait que le phospholipide
est choisi dans le groupe comprenant la lécithine, la
phosphatidyl éthanolamine, la sphingomyéline, la phosphati-
15 dyl sérine, le phosphatidyl inositol et l'acide phosphati-
dique.

5. Composition selon l'une quelconque des Revendi-
cations 1 à 4, caractérisée par le fait que le lisophospho-
lipide est un composé représenté par la formule générale
20 suivante :



25

30 dans laquelle R^1 est un groupement acyloxy en C_{5-22} ou un
groupement alcoxy en C_{5-22} , R^2 est un atome d'hydrogène ou
un groupement hydroxyle, acyloxy en C_{1-5} ou alcoxy en C_{1-5} ,
et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en
 C_{1-5} , lesdits substituants R^1 et R^2 étant mutuellement inter-
changeables.

6. Composition selon la Revendication 5, caractéri-
sée par le fait que le lysophospholipide est la lysoléci-
35 thine.

7. Composition selon la Revendication 6, caractéri-
sée par le fait que la lysolécithine est sous la forme L.

9

8. Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 7, caractérisée par le fait qu'elle a été soumise à une lyophilisation sous vide.

5 9. Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que le phospholipide y est contenu en une quantité telle que son rapport en poids vis-à-vis du lysophospholipide est de 1,0-500 à 1.

10 10. Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en mélangeant uniformément le lysophospholipide et le phospholipide, en y ajoutant de l'eau ou une solution isotonique, en soumettant le mélange à un traitement de dispersion mécanique, puis en filtrant la solution à travers un filtre à membrane.

15 11. Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en ajoutant le phospholipide à une solution préparée en dissolvant le lysophospholipide dans de l'eau ou une solution isotonique, puis en soumettant le mélange à un traitement de
20 dispersion mécanique et en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane.

25 12. Composition selon l'une quelconque des Revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en ajoutant le lysophospholipide et le phospholipide à de l'eau ou une solution isotonique, en mélangeant le mélange ainsi obtenu à l'aide d'un mélangeur à haute vitesse, en soumettant le mélange résultant à un traitement de dispersion mécanique, puis en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane.

30 13. Composition selon la Revendication 10, 11 ou 12, caractérisée par le fait que l'on effectue la filtration à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille égale au maximum à 1,0 μ .

35 14. Composition selon la Revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre une graisse et une huile.

15. Composition selon la Revendication 14, caractérisée par le fait que le lysophospholipide, le phospholipide et la graisse et huile sont sous la forme de vésicules de lipide.

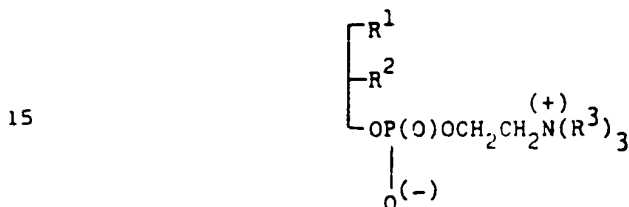
9

883048

16. Composition selon la Revendication 15, caractérisée par le fait que les vésicules de lipide ont une granulométrie au maximum égale à 1,0 μ .

17. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 16, caractérisée par le fait que le phospholipide est choisi parmi le groupe comprenant la lécithine, la phosphatidyl éthanolamine, la sphingomyéline, la phosphatidyl sérine, le phosphatidyl inositol et l'acide phosphatidique.

18. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 17, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est un composé représenté par la formule suivante :



dans laquelle R^1 est un groupement acyloxy en C_{5-22} ou un groupement alcoxy en C_{5-22} , R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, acyloxy en C_{1-5} ou alcoxy en C_{1-5} , et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_{1-5} , lesdits substituants R^1 et R^2 étant mutuellement interchangeables.

19. Composition selon la Revendication 18, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est la L-lysolécithine.

20. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 19, caractérisée par le fait que la graisse et l'huile sont une huile comestible.

21. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 19, caractérisée par le fait que le phospholipide et la graisse et l'huile sont contenus en quantités telles que le rapport en poids entre le phospholipide et le lysophospholipide est de 1,0-500 à 1 et que le rapport en poids de la graisse et l'huile au lysophospholipide est au maximum de 200 à 1.

9

880048

22. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 21, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en mélangeant uniformément le lysophospholipide et le phospholipide, en y ajoutant de l'eau ou une solution isotonique et la graisse et l'huile, en soumettant le mélange résultant à un traitement de dispersion mécanique, puis en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane.

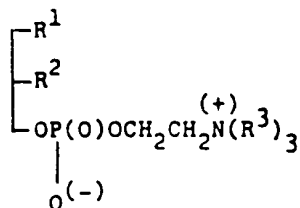
23. Composition selon l'une quelconque des Revendications 14 à 21, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en mélangeant le lysophospholipide, le phospholipide et la graisse et l'huile, en y ajoutant de l'eau ou une solution isotonique, en soumettant le mélange à un traitement de dispersion mécanique, puis en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane.

24. Composition selon la Revendication 22 ou 23, caractérisée par le fait que l'on effectue la filtration à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille au maximum égale à 1,0 μ .

25. Composition selon la Revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre une émulsion grasse.

26. Composition selon la Revendication 25, caractérisée par le fait que le phospholipide est la lécithine, la phosphatidyl étnanolamine, la sphingomyéline, la phosphatidyl sérine, le phosphatidyl inositol ou l'acide phosphatidique.

27. Composition selon la Revendication 25 ou 26, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est un composé représenté par la formule suivante :



dans laquelle R^1 est un groupement acyloxy en C_{5-22} ou un groupement alcoxy en C_{5-22} , R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, acyloxy en C_1-C_5 ou alcoxy en C_1-5 ,

9

882040

et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_{1-5} , lesdits substituants R^1 et R^2 étant mutuellement interchangeables.

28. Composition selon la Revendication 27, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est la L-lysolécithine.

29. Composition selon l'une quelconque des Revendications 25 à 28, caractérisée par le fait que l'émulsion grasse est un mélange à 10:0,1-50:5,0-200, en poids, d'une graisse et huile, d'un émulsifiant et d'eau.

30. Composition selon l'une quelconque des Revendications 25 à 29, caractérisée par le fait que le phospholipide est contenu en une quantité telle que son rapport en poids vis-à-vis du lysophospholipide soit de 1,0-500 à 1.

31. Composition selon l'une quelconque des Revendications 25 à 30, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en mélangeant uniformément le lysophospholipide et le phospholipide, en y ajoutant de l'eau ou une solution isotonique, en soumettant le mélange à un traitement de dispersion mécanique, puis en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane, et mélangeant en outre le filtrat avec l'émulsion grasse en une quantité égale au maximum à 5.000 ml par 1 mg du lysophospholipide.

32. Composition selon l'une quelconque des Revendications 25 à 30, caractérisée par le fait qu'elle est obtenue en ajoutant, au phospholipide, une solution préparée en dissolvant le lysophospholipide dans de l'eau ou une solution isotonique, en soumettant le mélange à traitement de dispersion mécanique, en filtrant le mélange à travers un filtre à membrane, et en mélangeant en outre le filtrat avec l'émulsion grasse en une quantité égale au maximum à 5.000 ml par 1 mg du lysophospholipide.

33. Composition selon la Revendication 31 ou 32, caractérisée par le fait que l'on effectue la filtration à travers un filtre à membrane ayant une ouverture de maille égale au maximum à 1,0 μ .

34. Composition selon la Revendication 14, caractérisée par le fait qu'une émulsion grasse est substituée au phospholipide et à la graisse et l'huile.

9

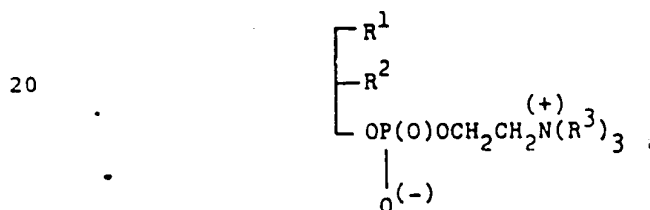
35. Composition selon la Revendication 34, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est contenue en une quantité de 0,1 à 50 mg par 1 ml de l'émulsion grasse.

36. Composition selon la Revendication 35, caractérisée par le fait que l'émulsion grasse est composée d'une huile et graisse, de glycérine, d'un phospholipide et d'eau.

37. Composition selon la Revendication 34, caractérisée par le fait que l'émulsion grasse est un mélange à 10:5,0-200:0,5-5,0:0,1-5,0, en poids, d'une graisse et huile, d'eau, de glycérine et d'un phospholipide.

38. Composition selon la Revendication 37, caractérisée par le fait que l'émulsion grasse est un mélange à 10:86,3:2,5:1,2 (en poids) d'huile de soja, d'eau, de glycérine et de phospholipide de jaune d'oeuf.

39. Composition selon l'une quelconque des Revendications 34 à 38, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est un composé représenté par la formule suivante :



dans laquelle R^1 est un groupement acyloxy en C_{5-22} ou un groupement alcoxy en C_{5-22} , R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle, acyloxy en C_{1-5} ou alcoxy en C_{1-5} , et R^3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C_{1-5} , lesdits substituants R^1 et R^2 étant mutuellement interchangeables.

40. Composition selon la Revendication 39, caractérisée par le fait que le lysophospholipide est la L-lysolécithine.

41. Procédé pour préparer une composition notamment utile comme agent carcinostatique et immunostimulant comprenant un lysophospholipide et un phospholipide, caractérisé par le fait qu'il consiste à mélanger uniformément le lysophospholipide et le phospholipide, puis à y ajouter de l'eau ou une solution isotonique, ou à ajouter au phospho-

882048

lipide une solution préparée en dissolvant le lysophospho-
lipide dans de l'eau ou une solution isotonique, en obtenant
une dispersion, à soumettre ladite dispersion à un traite-
ment de dispersion mécanique, puis à filtrer la dispersion
5 résultante à travers un filtre à membrane.

42. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par
le fait qu'elles renferment une dose efficace de la composi-
tion selon l'une quelconque des Revendications 1 à 40,
et des adjuvants pharmaceutiquement acceptables.

10

43. Formes pharmaceutiques, notamment en vue de
leur administration par voie orale ou parentérale, contenant
la composition selon la Revendication 42, notamment à une
dose correspondant à 0,1-200 mg/kg de poids corporel, d'un
15 lysophospholipide.

Bruxelles, le 4 mars 1980
P.Pon. Toyama Chemical Co., Ltd
P.Pon. CABINET BEDE, R. van Schoonbeek